

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 656 303

(21) N° d'enregistrement national :

89 17169

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 243/12; A 61 K 31/55

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 26.12.89.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : *PARKE-DAVIS* — FR.

(72) Inventeur(s) : *Noualzac Henri Max.*

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 28.06.91 Bulletin 91/26.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : *Cabinet Hirsch Conseil en Brevets
d'Invention.*

(54) **Solution buvable d'un dérivé des benzodiazépines et son application pharmacologique.**

(57) **Domaine des médicaments à action sédatrice et anxiolytique.**

La solution buvable d'un dérivé de la série des benzodiazépines, en particulier du prazepam, comprend en tant que solvant l'éther monoéthylique du diéthylène glycol, éventuellement associé à un autre glycol tel que le propylène glycol dans le rapport en poids de 1 à 3.

Application pharmacologique sous forme de soluté buvable stable, facilement fractionnable et permettant une posologie très progressive, des dérivés ci-mentionnés, plus rapidement absorbés et en plus grande concentration que pour la forme de comprimés.

FR 2 656 303 - A1



SOLUTION BUvable D'UN DERIVE DES BENZODIAZEPINES
ET SON APPLICATION PHARMACOLOGIQUE

5 La présente invention se rapporte aux solutions d'un
dérivé de la série des benzodiazépines et aux applications de
telles solutions buvables. Les dérivés de la série des benzo-
diazépines, telles que prazepam, lorazepam, clozabam, alpra-
zepam, bromazepam, clonazepam et diazepam, sont généralement
10 connus pour leur action sédative et anxiolytique.

On sait que la plupart de ces dérivés, et notamment le
prazepam, sont difficilement solubles dans l'eau et dans la
plupart des solvants classiques convenant à une application
thérapeutique par voie orale, c'est-à-dire qui soient non
15 toxiques et susceptibles d'être ingérés.

L'alcool éthylique, bien que bon solvant des benzodia-
zépines, ne peut être utilisé en raison du risque que présente
son ingestion simultanée avec une benzodiazepine.

L'intérêt majeur d'une forme buvable des benzodiazepines
20 par rapport aux formes comprimés réside dans la possibilité
d'une adaptation individuelle progressive et précise de la
posologie du traitement envisagé. Cette adaptation apparaît
d'autant plus importante, que les doses minimales nécessaires
à l'apparition d'un effet anxiolytique ne sont pas connues
25 pour la grande majorité des benzodiazepines utilisées, à
l'inverse des doses moyennes permettant d'obtenir un effet
sédatif. D'autre part, les réponses pharmacologiques aux
benzodiazepines sont sujettes à de grandes variations indi-
viduelles, liées entre autres aux différences pharmacociné-
30 tiques et aux différences de sensibilité des récepteurs
existant entre les individus, ainsi qu'à la tolérance croisée

possible induite par l'exposition prolongée préalable à d'autres benzodiazepines, aux autres sédatifs et/ou à l'alcool.

La forme buvable plus facilement fractionnable est particulièrement adaptée pour, par exemple, commencer un traitement aux doses les plus faibles possibles et puis
5 augmenter très progressivement des posologies.

L'intérêt de la forme buvable est également évident pour l'arrêt progressif des traitements par les benzodiazepines, lorsque celles-ci ont été administrées de façon prolongée.

La présente invention permet de résoudre le problème de la mise en solution de dérivés de la série des benzodiazepines au moyen de solvants acceptables pour une application pharmacologiques et de présenter de tels dérivés sous forme adminis-
10 trable par voie orale, avec tous les avantages que présente une telle forme pour des raisons exposées ci-dessus.
15

La présente invention a pour objet une solution d'un dérivé de la série des benzodiazepines comprenant en tant que solvant l'ether monoéthylique du diéthylène glycol.

Selon un mode de réalisation de l'invention, le dérivé de la série des benzodiazepines est choisi dans le groupe
20 comprenant prazepam, lorazepam, clozabam, alprazolam et bromazepam.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, ladite solution comprend en tant que solvant de l'ether
25 monoéthylique du diéthylène glycol associé à un autre glycol tel que propylène glycol.

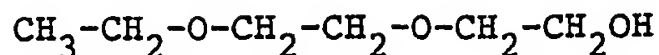
Selon encore un autre mode de réalisation de l'invention, ladite solution comprend du prazepam dissous dans un mélange de propylène glycol et d'éthyldiéthylène glycol en rapport de
30 3: 1 en poids.

Selon une forme d'exécution de l'invention, la solution contient 1,5 g de prazepam par 100 ml de solution.

L'invention a également pour objet l'utilisation pharmacologique desdites solutions.

Ainsi l'invention repose sur la découverte des bonnes
35 propriétés de solvant vis à vis des benzodiazepines, surtout

du Prazepam que présente l'ether monoéthylique du diéthylène glycol :



5

En effet, des essais de dissolution de divers représentants de la série des benzodiazepines dans l'ether monoéthylique du diéthylène glycol ont donné les résultats suivants:

10	Prazepam	8,25%
	Lorazepam	10,00%
	Clobazam	5,00%
	Alprazolam	3,00%
	Bromazepam	2,00%

15

L'invention a également pour objet des applications pharmacologiques desdites solutions pour leur activité sédatrice et anxiolytique.

Il s'est avéré en outre, que les solutions préparées à l'aide d'un tel solvant sont très stables dans le temps, leur durée de conservation pouvant aisément dépasser la période de trois ans.

D'autres objectifs et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description qui suit et des exemples donnés à titre non limitatif.

25 Exemple de préparation

Pour préparer une solution buvable de composition suivante pour 100 ml de solution:

	Prazepam	1,50 g	Saccharine sodique	1,00 g
	Propylène glycol	74,60 g	Polysorbate 80	
30	l'ether monoéthylénique du diéthylène glycol	25,00 g	(dispersant)	0,50 g
			Menthol	0,30 g
			Anéthol	0,10 g
			Bleu patenté à 85%	
35			(colorant)	0,005 g

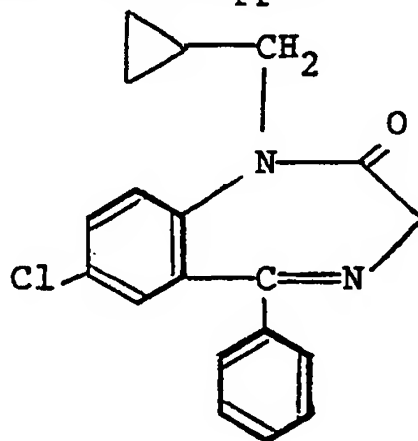
on procède de la façon suivante.

On dissout d'abord le prazepam et la saccharine sodique dans l'ether monoéthylique du diéthylène glycol et on additionne ensuite le polysorbate, le propylène glycol, le

menthol, l'anéthol et le bleu patenté.

La solution est ainsi préparée dans un flacon de 30 ml contenant 800 gouttes ou 400 mg de prazepam.

Les tests de bioéquivalence entre la forme comprimé et la forme soluté buvable, pharmacologique, clinique et toxicologique, décrits ci-après, ont porté sur le prazepam de formule brut $C_{19}H_{17}Cl N_2O$, dont le nom chimique est chloro-7(cyclopropylméthyl)-1 phényl-5 dihydro-1,3 2H-benzodiazepine-1,4 one-2 et qui répond à la formule développée:



administré sous forme de comprimé de 10 mg et sous forme de solution de concentration de 0,5 mg de prazepam par goutte.

Tests de toxicité aiguë

La toxicité aiguë du prazepam après administration orale unique est très faible chez les rongeurs. La DL50 est généralement supérieure à 4 g/kg. Au cours de tests, la forme soluté buvable a été comparée au prazepam pur et, selon une vérification d'inocuité, la dose maximale administrable a été de 10 g/kg, ce qui n'a permis en fait d'administrer que 150 mg/kg de prazepam pur, qui est une dose de beaucoup inférieure à la DL50 citée précédemment.

Il ressort de l'étude de toxicité aiguë faite chez le rongeur et en comparant le prazepam matière première et prazepam sous forme de goutte que la toxicité de ces deux produits est faible.

Test de bioéquivalence entre la forme comprimé et la forme soluté buvable

Le prazepam (PRZ) est transformé par métabolisme hépatique en nordiazepam (NDZ) (appelé aussi desméthyldiazepam). Au niveau plasmatique, les concentrations en NDZ sont plus importantes que celles du PRZ (environ 100 fois) et la demi-

vie de NDZ est plus longue (70 heures contre 1 heure pour le PRZ). Etant donné l'activité pharmacologique reconnue du NDZ, la bioéquivalence entre les deux formes à étudier peut être jugée sur la seule cinétique du NDZ.

5 On a administré à un groupe de 12 sujets une dose commune de 20 mg, soit 2 comprimés ou 40 gouttes et, à la suite de prélèvements sanguins espacés dans le temps, on a dosé le NDZ, après extraction à l'éther, par la chromatographie liquide haute pression (HPLC). On a porté sur les courbes
10 représentées à la figure les résultats moyens de ces analyses en fonction de l'évolution dans le temps, la courbe I pour la forme comprimé et la courbe II pour la forme soluté buvable.

Les deux courbes présentent d'abord un premier pic (temps d'observation t 1er pic, concentration C 1er pic)
15 précèdent le pic de concentration maximale (Cmax et tmax).

Les caractéristiques du premier pic sont plus particulièrement le reflet de la mise à disposition ou de la biodisponibilité du produit à partir de la forme galénique considérée. Le premier pic est observé en moyenne des sujets à
20 2,58 h pour la forme comprimé et à 1,23 pour la forme goutte. Sa concentration moyenne est de 160 mg/l pour le comprimé et de 0,249 mg/l pour la forme goutte.

En ce qui concerne les caractéristiques du pic de concentration maximale, il est observé en moyenne à 5,17 h
25 pour le comprimé et à 2,39 h pour la forme goutte, les concentrations correspondantes étant en moyenne de 0,161 mg/l et de 0,251 mg/l.

Ainsi, le pic plasmatique relatif à la forme goutte est d'apparition plus précoce et de concentration plus importante
30 que le pic relatif à la forme comprimé.

Les aires sous les courbes ASC traduisant la quantité biodisponible sont plus grandes pour la forme goutte ($15,6 \pm 5,8$ mg/l) que pour la forme comprimé ($13 \pm 3,6$ mg/l). Cette différence significative traduit une biodisponibilité de la
35 forme goutte supérieure à celle des comprimés. (biodisponibilité relative 92%).

L'analyse de variances ne montre pas de différence significative entre la demi-vie d'élimination de la forme

goutte et celle de la forme comprimé. Les tests précités, dont les valeurs moyennes de résultats sont résumées sur le tableau ci-après permettent de conclure tout au moins à la bioéquivalence, sinon à la supériorité de la forme soluté buvable qui est mise à la disposition plus rapidement et en plus grande quantité.

	1 comprimé 10 mg	20 gouttes 10 mg
10 C 1 ^{er} pic	0,160 \pm 0,060	0,249 \pm 0,062
t 1 ^{er} pic	2,58 \pm 2,31	1,23 \pm 0,72
C max	0,161 \pm 0,041	0,251 \pm 0,061
t max	5,17 \pm 3,30	2,39 \pm 2,41
ASC	13,0 \pm 3,60	15,6 \pm 5,81
15 <u>Tests de pharmacologie clinique (étude des fonctions cognitives)</u>		

Cette étude croisée, randomisée en double-aveugle (double-placebo) a été menée chez 10 volontaires sains. La dose de PRZ administrée était de 10 mg avec un intervalle de 7 jours entre les deux administrations. Les diverses évaluations psychométriques étaient réalisées 2,25 et 4,75 h après administration du PRZ, c'est-à-dire aux heures supposées du pic plasmatique (Cmax) de nordiazepam.

Les comparaisons effectuées entre les résultats des tests pratiqués 4,75 h après administration de la forme comprimés et ceux des tests pratiqués 2,25 h après administration de la forme solution buvable montrent une différence significative du niveau des résultats obtenus aux tests suivants: temps de réaction visuelle simple; temps de réaction auditive avec stimuli perturbateurs; temps de réaction visuelle à des stimuli latéraux; tests de barrage de Zazzo, tests de code de Clément; item habile - maladroit de l'échelle analogique d'auto-évaluation. Tous ces résultats sont en faveur d'une altération plus importante des capacités cognitives après administration de la forme solution buvable sauf ceux du test de Zazzo où les sujets recevant les gouttes ont fait moins d'omissions (mais en consacrant plus de temps au test) que ceux recevant la forme comprimés.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de l'étude pharmacocinétique précédemment mentionnée, l'ascension plus rapide et les concentrations plus élevées de nordiazepam plasmatique observées après administration de la forme goutte pouvant rendre compte de l'altération cognitive et des effets sédatifs plus marqués de cette nouvelle présentation par rapport à la forme comprimés.

En conclusion de cette étude de vigilance, on peut affirmer que le prazepam a une action légèrement plus sédatrice sous forme de gouttes que sous forme de comprimés, cette constatation confirmant les conclusions de l'étude de la biodisponibilité montrant que les deux formes étaient bio-équivalentes, mais que la forme goutte entraînait une mise à disposition plus précoce avec des concentrations plus élevées que la forme comprimé.

Etude clinique multicentrique

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle et en groupes parallèles comparant l'efficacité et la tolérance du PRZ sous forme de comprimés à 10 mg ou de gouttes blanches (méthode du double-placebo).

L'essai a porté sur 154 patients ambulatoires répondant aux critères d'anxiété sévère de tout traitement anxiolytique depuis au moins 4 jours, et recevant le PRZ à dose quotidienne initiale de 20 mg (répartie en 2 prises égales le matin et le soir) et pendant une durée totale de 28 jours.

Les résultats portant sur l'évolution dans le temps et comparaison de l'efficacité et de la tolérance dans les deux groupes ont permis les constatations suivantes.

L'étude de l'évolution des scores globaux, ainsi que des notes somatique et psychique de l'échelle d'Hamilton, montre une baisse hautement significative ($p < 0,0001$ à 28 jours) pour les patients des deux groupes. L'état clinique des patients ne diffère pas selon la forme galénique employée, comprimé ou goutte.

L'échelle visuelle analogique remplie par le médecin et le patient évolue de façon hautement significative dans les deux groupes sans qu'il soit trouvé de différence entre les groupes comprimés et gouttes.

La vigilance ne s'est pas détériorée, mais au contraire s'est significativement améliorée dans les deux groupes et la prise de gouttes de prazepam n'a pas eu un effet différent de la forme comprimé.

5 L'étude de la tolérance mesurée par une liste de symptômes somatiques n'a pas mis en évidence une différence du nombre d'effets secondaires entre les deux groupes.

En conclusion, l'étude clinique multicentrique a montré que les deux formes de prazepam ont la même efficacité et une
10 tolérance ne permettant pas de conclure à des différences notables.

Les études ayant comparé les effets pharmacocinétiques de formes comprimé et solution buvable de prazepam montrent qu'après administration unique, cette dernière est plus
15 rapidement absorbée et entraîne l'apparition de concentrations plasmatiques plus élevées de nordiazepam. Ces caractéristiques de la forme buvable paraissent s'accompagner d'une augmentation modérée mais significative de l'altération par le prazepam du temps de réaction et des facultés de concentration des sujets
20 étudiés, sans que les études permettent cependant de rapporter obligatoirement ces résultats aux modifications pharmacocinétiques observés.

Ces constatations s'ajoutant aux avantages déjà exposés, que présente la forme buvable du fait d'être plus facilement
25 fractionnable, conduisent à considérer que la nouvelle présentation des dérivés de benzodiazepines constitue un progrès indéniable dans le domaine de la pharmacologie.

30

35

REVENDICATIONS

1.- Solution d'un dérivé de la série des benzodiazepines, caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que solvant de
5 l'ether monoéthylique du diéthylène glycol.

2.- Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de la série des benzodiazepines est choisi dans le groupe comprenant prazepam, lorazepam, clozabam, alprazolam et bromazepam.

10 3.- Solution selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que solvant de l'ether monoéthylique du diéthylène glycol associé à un autre glycol tel que propylène glycol.

15 4.- Solution selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle consiste en prazepam dissous dans un mélange de propylène glycol et d'éthyldiéthylène glycol en rapport de 3:1 en poids.

20 5.- Solution selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle contient 1,0 à 1,8 g de prazepam par 100 ml de solution.

6.- A titre de produit pharmacologique destiné à être absorbé par voie orale, une solution selon une quelconque des revendications 1 à 5.

25 7.- Application pharmacologique de la solution buvable d'un des dérivés de la série des benzodiazepines selon l'une des revendications 1 à 5.

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 8917169
FA 436093

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE-A-1 792 448 (RICHTER GEDEON) * En entier; en particulier revendication 1; page 2, formule I; page 4, table * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. C1.5)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche 07-09-1990		Examineur SCARPONI U.
<div>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</div> <div><div>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</div><div>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</div></div>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)